FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian JONVILLE

Né le 3 août 1935, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ENZYMOPRIVES

•

A PROPOS D'UN CAS DE FAVISME

Président : M. BOUSSER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian JONVILLE

Né le 3 août 1935, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ENZYMOPRIVES

•

A PROPOS D'UN CAS DE FAVISME

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. BOUSSER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; *- Cochin :* Leger (L.) ; *- Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; *- Pitié :* Cordier (G.) ; *- Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; *- Salpêtrière :* Sicard (A.) ; *- Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . . .	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.)

Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);

Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);

Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).

Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).

Rhumatologie : M. Massias (P.).

Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).

Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).

Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).
Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur BOUSSER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur (Santé Publique)

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur COUVELAIRE

A Monsieur le Professeur POILLEUX

A Monsieur le Docteur Ch. CACHIN

En témoignage de reconnaissance.

A MES AMIS

CLAUDE, GERARD, GUNTER,
GEORGES, JEAN-JACQUES, JEAN-LOUIS,
MARC, OLIVIER, PHILIPPE,

ET A MES AMIS PHOTOGRAPHES

INTRODUCTION

Les anémies hémolytiques enzymoprives sont de connaissance et d'individualisation récentes. Il s'agit, en effet, d'anémies hémolytiques dont les caractères sont contradictoires :

— Ces anémies sont héréditaires, comme le montre l'étude des ascendants et des collatéraux des malades qui en sont atteints.

— Toutefois, si elles sont susceptibles d'une évolution chronique, des crises de déglobulisation paroxystiques, parfois dramatiques, souvent inquiétantes, peuvent survenir. Leur déclenchement est en rapport avec une cause bien précise, que l'interrogatoire permet de mettre en évidence avec une plus ou moins grande facilité.

Les études récentes consacrées à ces maladies ont permis de mettre en évidence le substratum biochimique commun à ces diverses variétés d'anémie hémolytique. Il s'agit d'une tare héréditairement transmise, caractérisée par *l'insuffisance de l'activité d'un enzyme du globule rouge, la glucose-6-phosphate déshydrogénase.*

A l'occasion d'une observation d'anémie hémolytique paroxystique survenant chez un enfant de trois ans, d'origine méditerranéenne, et consécutive à l'ingestion de fèves, nous envisagerons, au cours de ce travail, une revue des diverses anémies hémolytiques enzymoprives. Ces anémies hémolytiques connaissent des étiologies multiples et le diagnostic s'orientera d'ailleurs différemment selon l'origine ethnique du malade et les renseignements fournis par l'enquête étiologique et génétique.

OBSERVATION

François est un enfant de trois ans qui n'a jamais été malade. La maladie s'installe brutalement chez lui. Un matin, à 9 heures, survient une pâleur intense qui alerte la famille et motive l'hospitalisation en province. L'enfant n'a pas de fièvre. L'examen est négatif à ce moment.

Le lendemain, l'enfant, toujours apyrétique, est abattu, très pâle et subictérique. A l'examen, le foie paraît gros, il est sensible lorsqu'on le palpe. La rate est hypertrophiée. A ce moment, les examens complémentaires montrent :

— des urines foncées ne contenant ni sels ni pigments biliaires;
— une anémie modérée (2.800.000 G.R.) avec hyperleucocytose (22.000 G.B.) et polynucléose neutrophile (79 %) ;
— une élévation de l'urée sanguine à 0,90 g %.

Au bout de quarante-huit heures, se produit une nouvelle aggravation de l'anémie. Cliniquement, la pâleur est plus marquée. La numération globulaire confirme l'impression clinique et montre un taux de 1.300.000 globules rouges.

En outre, les urines ont une teinte rouge. On y trouve de l'hémoglobine en quantité importante. Le culot urinaire montre cependant l'absence d'hématies.

On décide d'effectuer une transfusion de 100 g de sang devant l'importance de la déglobulisation. Cependant, l'augmentation de l'azotémie à 2,20 g motive le rtansfert de l'enfant dans le service du Professeur MALLET, à l'Hôpital Hérold.

A l'entrée dans le service :

a) Cliniquement, on est en présence d'un enfant très pâle et abattu. Les urines sont foncées, brunes et riches en urobiline. Le pôle inférieur de la rate est perçu sous le gril costal.

b) Biologiquement, on note :
- — Un signe positif : l'élévation du taux de la bilirubinémie indirecte (26 mg‰).
- — Certains signes négatifs :
  - — l'absence de perturbation du bilan hépatique;
  - — une résistance globulaire normale;
  - — l'absence d'anomalie de forme des hématies.
- — Ultérieurement, on constatera :
  - — l'absence d'hémoglobine anormale;
  - — l'absence d'auto-anticorps.

La transfusion d'un culot globulaire correspondant à 300 cm³ de sang est suffisante pour entraîner rapidement l'amélioration de l'état général de l'enfant. Le chiffre des globules rouges est à 3.800.000.

Quelques jours plus tard :
— la peau est normalement colorée;
— les urines sont claires;
— le taux de l'urée sanguine est à 0,30 g%.
L'enfant quitte alors le service en bon état général.

Cette observation est celle d'un accident hémolytique aigu survenant chez un enfant de trois ans et associant une déglobulisation intense d'installation rapide à une hémoglobinurie massive.

Il reste à découvrir les raisons de cette hémolyse. C'est cette discussion diagnostique que nous allons maintenant envisager.

1) *Certains symptômes permettent d'écarter presque à coup sûr l'hypothèse d'une poussée de déglobulisation survenant chez un sujet atteint d'une fragilité globulaire constitutionnelle et héréditaire.* Ce sont :

— la soudaineté du début;
— l'intensité de l'anémie;
— l'importance de l'hémoglobinurie;
— l'absence d'antécédents.

On peut donc éliminer :
— la maladie de Minkowski-Chauffard;
— la maladie de Cooley (forme majeure homozygote de l'hémoglobinose F) ;
— la drépanocytose.

Les examens de laboratoire viennent confirmer ce que la clinique à elle seule permettait de prévoir :
— la résistance globulaire est normale;
— l'absence d'altérations morphologiques des érythrocytes;
— l'identification de l'hémoglobine à l'électrophorèse.

2) *On doit ensuite discuter une anémie par auto-anticorps :*

Certains arguments cliniques auraient une valeur d'orientation. Ce sont, en faveur de l'anémie par auto-anticorps :
— un début plus progressif;
— l'absence d'hémoglobinurie franche, remplacée par une urobilinurie donnant aux urines une teinte orangée.

Les examens de laboratoire apportent la certitude en montrant l'absence d'auto-anticorps antihématies, et le résultat négatif des tests sériques et globulaires.

3) Un tel tableau clinique évoque une *anémie hémolytique* aiguë entrant dans le cadre nosologique de ce que l'on appelait autrefois « *syndrome de Leiterer-Brill* », entité morbide qui recouvre des faits disparates.

Cependant, certains faits plaident contre cette étiologie :
— l'absence de fièvre, habituelle, au contraire lors des anémies hémolytiques aiguës;
— l'absence de prescription médicamenteuse dans les jours qui avaient précédé l'épisode de déglobulisation.

4) *Le diagnostic d'anémie hémolytique aiguë consécutive à l'ingestion de fèves* devait être affirmé par les données d'un interrogatoire soigneux.

— Un élément d'orientation découlait de l'origine ethnique de l'enfant, né en France de parents italiens, d'ascendance calabraise.

— La certitude du favisme devait être affirmée sur :
  — la notion de l'ingestion de fèves la veille du jour où la maladie avait commencé;
  — l'absorption de fèves une fois auparavant, sans que rien d'anormal ait été remarqué;
  — l'existence d'antécédents familiaux mineurs mais caractéristiques : l'interrogatoire de la mère apprenait, en effet, qu'étant enfant il lui arrivait, lorsqu'elle mangeait des fèves, d'émettre des urines rouges. Cette hémoglobinurie était strictement isolée et à aucun moment n'étaient apparus de paroxysmes hémolytiques comparables à celui observé chez l'enfant.

On pouvait donc conclure à la certitude d'une anémie hémolytique aiguë consécutive à l'ingestion de fèves, chez un enfant de trois ans, d'origine calabraise, et porteur d'une tare enzymatique globulaire héréditairement transmise, tare que les études ultérieures ont permis d'identifier à la carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire.

Au cours de cette étude, nous envisagerons :

— dans un premier temps, la description clinique du « favisme »;

— dans un second temps, nous élargirons le cadre de cette description et verrons comment cette maladie s'intègre dans le cadre des anémies enzymoprives, ainsi que les divers problèmes étiologiques, physio-pathologiques, bio-chimiques, génétiques et les incidences thérapeutiques déterminées par ces formes cliniques des anémies hémolytiques.

CHAPITRE I

DESCRIPTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU FAVISME

Le favisme n'est pas une maladie nouvelle. L'observation ci-dessus rapportée dans sa schématique simplicité en résume les traits essentiels.

I. — CLINIQUE

L'incubation est généralement très courte : quelques heures à trente-six heures au maximum après l'ingestion des fèves, s'installe brutalement une anémie habituellement intense, le chiffre des globules rouges descendant souvent au-dessous de 2 millions. C'est là le signe essentiel, habituellement associé à une altération importante de l'état général. La fièvre n'est pas rare, elle peut être absente, ou au contraire très élevée, ce qui peut évoquer un état septicémique.

Les conséquences de cette hémolyse varient avec son intensité et sa rapidité. Ceci explique une diversité clinique qui n'est qu'apparente. L'ictère peut être net, discret ou absent.

Les urines peuvent être franchement rouges, de teinte porto lorsque se produit un passage massif d'hémoglobine (qui disparaît en vingt-quatre - quarante-huit heures). Elles peuvent être également brunes, colorées par les pigments biliaires et l'urobiline, mais bien entendu ne contiennent pas de sels biliaires.

Comme dans tout processus hémolytique, se manifestent assez vite des signes de régénération globulaire. On voit ainsi

se manifester une érythroblastose sanguine et médullaire, une réticulocytose, une hyperleucocytose, une polynucléose. Il est habituel de constater une hyperbilirubinémie indirecte. D'autre part, on ne trouve ni auto-anticorps dans le sang, ni anomalie de l'hémoglobine. La résistance globulaire n'est pas modifiée. Enfin, il n'existe aucune modification de la morphologie ou de la taille des hématies autres que celles qui existent au cours des accidents hémolytiques quels qu'ils soient.

En dehors de quelques cas exceptionnels d'hémolyse entraînant une obstruction des tubules rénaux et une anurie, l'évolution est favorable quelle que soit sa gravité immédiate apparente. Le processus hémolytique ne se poursuit pas longtemps. La réparation de l'anémie, aidée par des transfusions sanguines, est assez rapide et la guérison survient dans un délai de quelques jours.

II. — ETIOLOGIE

La maladie succède habituellement à l'ingestion de fèves fraîches crues ou peu cuites ou de fane de fèves. Sans que l'on mette en évidence un rapport entre la quantité absorbée et l'importance des troubles, il semble même qu'une seule fèvre puisse *a priori* suffire. De même, l'inhalation du pollen des fleurs de fèves entraîne les mêmes conséquences pathologiques. On a ainsi décrit des accidents chez des enfants traversant un champ de fèves en fleurs.

Quelques cas sporadiques ont été observés en France de 1943 à 1945, lorsque la pénurie de produits diététiques a conduit à l'utilisation de fane de fèves. Ce sont là des exceptions et la répartition géographique du favisme est très particulière. C'est une maladie du bassin méditerranéen, avec une grande concentration de cas dans le Sud de l'Italie, en Sicile, et plus particulièrement en Sardaigne.

Enfin, une autre condition étiologique est la fréquence beaucoup plus grande de cette maladie chez les garçons que chez les filles. La proportion est schématiquement de huit garçons pour une fille.

III. — ETUDE BIOLOGIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIE DU FAVISME

On s'est longtemps interrogé sur les causes du favisme. Il semble acquis actuellement que cette maladie allie dans son étiologie l'intervention d'un produit réputé nocif, à la prédisposition du sujet auquel il s'adresse.

Toutes les recherches visant à mettre en évidence une *substance toxique propre à la fève,* ou une *sensibilité aux fèves de type allergique,* se sont soldées par des échecs.

L'étude des anémies hémolytiques observées chez des sujets de race noire traités pour paludisme par des dérivés aminoquinoléiques, comme *la primaquine,* a apporté à la compréhension du favisme des données précises et satisfaisantes, et a permis de créer le cadre nosologique des anémies hémolytiques héréditaires enzymoprives, ainsi que nous le verrons plus loin.

Plusieurs critères de sensibilité ont été étudiés chez ces sujets. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point ultérieurement.

1) *L'incubation des hématies des sujets sensibles à la primaquine (P.S.) avec de l'acétyl-phényl-hydrazine (A.P.H.)* met en évidence, dans 40 % des hématies, *la formation de plus de cinq particules dont l'origine est mal établie, appelées corps de Heinz,* ce test visant à différencier les sujets P.S. des sujets normaux dont les hématies ne contiennent que de un à trois corps de Heinz, n'est pas considéré comme rigoureusement spécifique.

2) *Le taux de glutathion réduit dans le sujet des sujets P.S. est régulièrement abaissé;* on obtient ainsi des chiffres de 45,6 mg/100 ml d'hématies, contre 74 mg pour le sujet normal.

3) *L'instabilité du glutathion réduit* est peut-être un des plus importants critères de sensibilité. L'incubation du sang du sujet primaquine sensible pendant deux heures avec de

l'A.P.H., fait passer le taux de glutathion réduit de 56,6 mg à moins de 35 mg/100 ml d'hématies.

Chez le sujet normal, le taux reste toujours supérieur à 35 mg. *Ce test semble rigoureusement spécifique.* Il n'a été retrouvé dans aucune autre maladie et permet de classer les sujets en deux catégories :

— intermédiaires, dont le taux de glutathion réduit s'abaisse à des chiffres variant entre 22 et 35 mg;

— hypersensibles, dont le taux de glutathion réduit s'abaisse à un chiffre inférieur à 22 mg.

4) La découverte la plus importante dans l'étude des anémies hémolytiques des sujets P.S. a été faite en 1956 par Carson, qui démontra que ces sujets *avaient un déficit congénital en glucose-6-phosphate déshydrogénase* (G.6.P.D.).

Cet enzyme intervient au stade initial du mécanisme aérobie de la glycolyse dans le globule rouge. Tout se passe comme si chez le sujet P.S., en dehors de toute agression toxique, des mécanismes de compensation complexes permettaient à la glycolyse de s'effectuer normalement. Que l'agression médicamenteuse se produire, les hématies jeunes résistent, en utilisant ces processus de compensation, alors que les hématies âgées ne s'adaptent pas et sont détruites.

S'il est possible que les accidents d'hémolyse soient en fait dus à un déficit en triphospho-pyridine-nucléotide réduit (T.P.N.H.), ce déficit étant lui-même secondaire à celui de la G.6.P.D. dont dépend la formation de T.P.N.H., le T.P.N.H. est considéré par les biochimistes comme un métabolite cellulaire important, indispensable à la formation des acides gras de la membrane cellulaire. C'est peut-être là que se situe le mécanisme de l'hémolyse.

Quant à l'abaissement du taux de glutathion réduit, il est la conséquence du déficit en G.6.P.D. C'est donc un test utile au diagnostic, mais il ne semble pas jouer un rôle dans la fragilisation de l'hématie.

Or l'expérience montre que les mêmes tests de sensibilités que ceux rencontrés dans les anémies hémolytiques par prima-

quino-sensibilité sont retrouvés *dans certaines hémolyses post-thérapeutiques* (cryogénine, vitamine K synthétique, phénacétine, acétanilide, sulfanilamide, furadoïne et P.A.S. s'il est associé à l'acide ascorbique) et *dans les cas de favisme.* C'est ainsi que, dans notre observation, le taux de G.6.P.D. était abaissé chez l'enfant (172 unités) et chez la mère (142 unités), alors qu'il était retrouvé normal chez le père (312 unités) et chez deux témoins (respectivement 350 et 382 unités).

Ainsi, en est-on arrivé à cette conception *d'un déficit enzymatique érythrocytaire bien toléré et totalement méconnu jusqu'à ce qu'intervienne la substance révélatrice déclenchant le processus hémolytique.* Le favisme s'intègre donc dans le cadre étendu et récemment démembré de ces *anémies hémolytiques héréditaires enzymoprives* que nous allons étudier dans le chapitre suivant. Il semble qu'au point de vue génétique, *le déficit en G.6.P.D. se transmet comme une hérédité dominante liée au sexe, la pénétrance et l'expressivité du gène étant diminuées dans le sexe féminin.* Ces anémies hémolytiques sont de connaissance récente. Il y a tout lieu de penser que la liste des produits capables de produire une hémolyse chez les sujets sensibles est susceptible de s'allonger. Il est également permis de supposer que d'autres exemples de déficits enzymatiques transmis héréditairement viendront expliquer certaines susceptibilités individuelle à ces médicaments, voire à des maladies infectieuses.

Enfin, une meilleure connaissance de ces manifestations permettra peut-être de découvrir un facteur étiologique à des anémies hémolytiques chroniques expliquées par le seul déficit enzymatique sans qu'il intervienne aucun facteur d'agression décelable, ce qui ne veut pas dire qu'il n'y en ait pas un à découvrir.

Nous allons envisager, dans le chapitre suivant, les divers caractères des anémies hémolytiques enzymoprives.

CHAPITRE II

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ENZYMOPRIVES

I. — HISTORIQUE

En 1926, CORDES rapporte 4 observations d'anémie hémolytique aiguë apparue après ingestion de pamaquine. Ce médicament avait d'ailleurs été introduit par MUHLENS, la même année, dans le traitement du paludisme.

Depuis cette date, de nombreuses autres communications décrivent des accidents similaires. Tous surviennent chez des sujets de *race noire* et apparaissent après ingestion d'antipaludéens de synthèse, tels que pamaquine, primaquine, etc. C'est d'ailleurs sous le nom de « *primaquino-sensibilité* » que cette affection est décrite par les auteurs anglo-saxons.

Ce n'est enfin que dans les toutes dernières années que sont enfin mises en évidence les anomalies érythrocytaires expliquant ces accidents :

— *baisse du glutathion réduit,* à la suite des travaux de BEUTLER, DERN, FLANAGAN et ALVING (1955) ;

— et surtout, *chute de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase* (*G.6.P.D.*) par CARSON.

II. — FREQUENCE

Bien qu'inégalement réparti, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase semble avoir été retrouvé dans le monde entier, et CARSON estime à près de 100 millions le nombre des

individus porteurs de cette tare. Les *noirs,* les *méditerranéens* et les *Asiates* sont les plus atteints.

Les Israélites kurdes semblent les plus touchés (57 %). L'enzymopénie est plus rare chez les Israélites de rite oriental (Séphardimes) et devient exceptionnelle chez ceux qui sont originaires de l'Europe de l'Est (Ashkénases).

On connaît assez mal la situation en France, encore que peu d'enquêtes aient été faites. La plupart des observations de favisme concernent des sujets d'origine ou d'ascendance *italienne* (Ducas).

Le *Tableau I,* inspiré des travaux de Motulsky, exprime la fréquence des sujets mâles enzymopéniques au sein des différentes populations.

III. — DESCRIPTION

Nous envisagerons maintenant l'aspect clinique des anémies hémolytiques par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Trois grandes formes sont actuellement individualisées, formes qui se différencient par leur contexte ethnique, leur évolution clinique et les anomalies biochimiques qui les définissent. Ce sont :

— les anémies hémolytiques aiguës des sujets noirs;
— les hémolyses aiguës des sujets non noirs;
— les anémies hémolytiques chroniques par déficit en G.6.P.D.

Nous envisagerons dans cet ordre ces trois différents tableaux :

1) Les anémies hémolytiques aiguës des sujets noirs :

Ce sont probablement les plus fréquentes et les mieux étudiées, puisque le groupe de Dern, à Chicago, a pu les repro-

TABLEAU I

	Pourcentage
AMERIQUE	
— Noirs	10 (9 à 11)
— Esquimaux (Alaska)	0
— Indiens du Pérou	0
— Indiens Oyana	18
— Caraïbes	2
AFRIQUE	
— Léopoldville (Noirs)	18-23
— Stanleyville (Noirs)	14-15
— Bayakas (Sud du Congo)	15-25
— Bayakas (Nord-Ouest du Congo)	6
— Watuts	1-2
— Bahutu	7
— Bashi	14
— Pygmées	4
— Bantous	2
— Boshimen	1-2
— Nigériens	10
ASIE	
— Indiens (Singapour)	3-8
— Chinois (Singapour)	2
— Japonais	0
— Philippins	12-7
— Micronésiens	0-1
ASIE	
— Iraniens	8,5
EUROPE	
— Sardaigne (Intérieur)	2-3
— Sardaigne (Côtes)	18
— Vallée du Pô (Ferrare)	2
— Grèce	2
ISRAELITES	
— Kurdes	57
— Iraquiens	25
— Yéménites	5
— Nord-Africains	2
— Aschkénases	0,2

duire et en étudier l'évolution chez des volontaires noirs d'un pénitencier qui recevaient quotidiennement 30 mg de primaquine.

Dans l'évolution de ces hémolyses aiguës, trois phases peuvent être distinguées :

1) Une phase aigue apparaissant peu à peu après l'ingestion du médicament, et qui dure de sept à douze jours. Il s'agit d'une crise de déglobulisation aiguë. Les signes cliniques sont rarement importants et se limitent en règle à une pâleur avec subictère asthénie, urines foncées. Il n'y a ni hépato ni splénomégalie. L'anémie apparaît dès le deuxième jour. Le nombre des globules rouges diminue et atteint son chiffre le plus bas à la fin de la première semaine, tandis que croît le chiffre de la bilirubine non conjuguée.

Deux points sont importants à noter :

a) *On ne trouve aucune anomalie hématologique* pouvant expliquer une telle crise. En effet, la morphologie, le volume des hématies, leur résistance osmotique, du moins testée avec les méthodes de routine, sont normaux. Tout au plus, peut-on noter au tout début de la crise, et de façon transitoire, la présence de nombreux corps de Heinz dans les globules rouges. Enfin, il n'y a aucune anomalie plasmatique et il n'existe pas d'anticorps antiérythrocytaires.

b) *Si, pendant cette phase, la prescription de la primaquine est poursuivie, l'hémolyse n'est pas aggravée,* car seuls les érythrocytes les plus âgés sont sensibles à l'agression toxique. Tous les globules rouges devant être détruits, le sont dès les premiers jours. Il faudra attendre le vieillissement des formes jeunes pour voir réapparaître cette susceptibilité.

2) Une phase de réparation s'étend du dixième au quarantième jour, phase pendant laquelle la réticulocytose croît jusqu'à 10 à 12 % et l'anémie se corrige, hémoglobine et hématocrite reviennent à des chiffres *normaux* vers la quatrième ou la cinquième semaine.

3) Une phase de résistance dite « d'équilibre » s'installe alors et va durer plusieurs mois. Ce n'est qu'après quatre à six mois, la prescription de primaquine étant poursuivie, qu'une seconde hémolyse pourra apparaître.

Cependant, en augmentant la posologie et en atteignant des chiffres de 60 et même 120 mg/24 heures, on peut rapprocher l'échéance d'un tel accident.

Pendant cette phase, il persiste une discrète hémolyse cliniquement inapparente, car compensée par un accroissement de l'érythropoïèse, mais décelable par l'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51. Celle-ci apparaît dans l'ensemble diminuée.

ANOMALIES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

On a vu que les examens classiques ne permettaient en aucun cas de déceler la cause d'un tel accident. Cependant, des épreuves plus fines peuvent mettre en évidence quelques anomalies qui persistent même durant l'intervalle libre séparant deux de ces crises.

— diminution de la durée de vie des hématies de 25 % environ (Brewer) ;
— discrète augmentation de la résistance globulaire;
— discrète augmentation de l'hématocrite.

En réalité, les dosages enzymatiques sont les seuls à pouvoir reconnaître l'étiologie de cette affection. *L'activité de la G.6.P.D. est diminuée d'environ 10 à 15 % dans cette forme.* Les autres anomalies biochimiques telles que la diminution du T.P.N.H., la consommation d'oxygène, après incubation en présence de bleu de méthylène, la vitesse d'utilisation du glucose, du glutathion réduite, n'en sont que les conséquences.

Un point important mérite d'être souligné : cette chute de la G.6.P.D. ne peut être détectée *qu'à distance* de l'accident hémolytique, car la charge enzymatique des érythrocytes les plus jeunes, les seuls à être présents au moment de l'hémolyse, est normale.

2) Les hémolyses aiguës des sujets non noirs :

Pendant longtemps, on a pensé que la primaquine sensibilité était exceptionnelle dans les ethnies non noires et les quelques observations rapportées concernaient toutes des Méditerranéens ou des Moyens-Orientaux. Les travaux de LARRIZZA, en démontrant l'existence d'une telle enzymopénie chez les faviques, devaient démentir cette première impression. En réalité, d'autres anomalies sont en cause dans cette affection qui sera donc décrite séparément.

1) CHEZ LES BLANCS : les crises de déglobulisation se manifesteront par une symptomatologie assez identique à celle précédemment décrite. Elles s'en différencient cependant par :

a) *Des causes déclenchantes plus nombreuses.* En particulier la quinine, la quinacrine, le chloramphénicol, les infections bactériennes ou virales peuvent être à l'origine de tels accidents, alors que ces médicaments et ces affections ne sont pas réputés dangereux chez les noirs.

b) *La gravité des accidents hémolytiques :* anémie aiguë avec état alarmant pouvant conduire à pratiquer une exsanguino-transfusion, et contrastant de ce fait avec la relative tolérance du noir.

c) *La gravité de l'enzymopénie :* effondrement de la G.6.P.D. jusque dans les réticulocytes, enzymopénie touchant non seulement les plaquettes et le cristallin, comme chez les noirs, mais encore les leucocytes, les cellules hépatiques et la salive.

2) LE FAVISME réalise un cas très particulier de déficit en G.6.P.D. Il se manifeste par des crises hémolytiques déclenchées par l'ingestion de fèves sous toutes leurs formes (crues, cuites, sous forme de farine, etc...) Il est classique d'en décrire trois aspects : subaigu, aigu (forme ictéro-hémoglobinurique) et mineur.

Actuellement, *deux sortes d'anomalies surajoutées* sont invoquées dans le favisme :

a) *Une anomalie globulaire : le déficit en G.6.P.D.,* car tous les faviques sont sensibles à la primaquine et aux sulfamides. Mais les noirs enzymopéniques ne font pas d'accidents avec les fèves. D'autres facteurs sont donc en cause dans cette maladie.

b) *Une anomalie extra-globulaire :* il s'agit de facteurs *plasmatiques,* peut-être même *immunologiques,* encore mal connus à l'heure actuelle.

3) Les anémies hémolytiques chroniques par déficit en G.6.P.D. :

On connaît une quinzaine de familles d'origine européenne pour la plupart dont les membres sont atteints d'anémie hémolytique chronique.

Sur ce fond permanent vont survenir des poussées aiguës de déglobulisation déclenchées par de très nombreux médicaments et par des infections.

J. Bernard et collaborateurs ont eu l'occasion d'observer une de ces familles, française de souche et d'origine bordelaise. Sur les 19 sujets explorés, 7 garçons et 3 femmes étaient porteurs de la tare. Chez l'un des garçons, plus particulièrement étudié, persistaient en dehors de toute poussée aiguë : pâleur avec subictère, urobilinurie, bilirubinémie non conjuguée à 44 mg, réticulocytose entre 4 et 10 %, hépatomégalie nulle, diminution de la vie des hématies marquées au Cr. 51, tous signes témoignant de la permanence de l'hémolyse. Enfin, l'absence de séquestration splénique démontrait qu'il s'agissait bien d'une hémolyse intra-vasculaire et laissait présager l'inefficacité d'une éventuelle splénectomie.

IV. — CAUSES DECLENCHANTES

Aux antipaludéens se sont surajoutés de très nombreux agents *médicamenteux, toxiques* — ou *infectieux* — dont la liste n'est probablement pas close. Le *Tableau II* résume la

liste des divers produits et circonstances accusés de provoquer une crise hémolytique chez les sujets porteurs d'une insuffisance érythrocytaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Il faut retenir que les sujets de race blanche sont sensibles à un plus grand nombre de ces agents que les malades noirs, et qu'une acidose diabétique, une insuffisance hépatique ou rénale, une hypoglycémie constituent autant de causes susceptibles de favoriser la survenue de ces accidents dont ils aggravent le déroulement (cf. *Tableau II.* Les produits marqués d'un astérisque ne donnent pas d'accidents hémolytiques chez les noirs).

V. — DIAGNOSTIC DES ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT EN G.6.P.D.

1) Formes hémolytiques aiguës :

En phase d'hémolyse aiguë, le diagnostic ne peut être que présumé et les arguments en faveur d'une anémie hémolytique liée à un déficit en G.6.P.D. seront :

a) *L'origine ethnique du malade.* Il s'agit, en règle, de noirs, de Méditerranéens ou d'Asiates.

b) *Le déclenchement par des doses modérées de certains médicaments,* en particulier d'antipaludéens, de sulfamides, beaucoup plus rarement *d'infections.*

c) L'absence de toute anomalie globulaire ou extra-globulaire évidente.

d) La notion d'accidents similaires dans les antécédents de ces sujets.

e) Celles de crises semblables dans la famille du malade.

Ces données permettent donc d'éliminer les autres causes d'hémolyse aiguë. On retiendra cependant :

a) Que certaines des drogues citées peuvent dans d'autres circonstances être à l'origine *d'anémie hémolytique par auto-anticorps* (quinine, quinidine, P.A.S. et phénocétine).

TABLEAU II

1) *Antipaludéens*
   - — Plasmaquine (Prœquine, Pamaquine)
   - — Pentaquine
   - — Primaquine
   - — Quinocide
   - — Quinacrine
   - — Quinine

2) *Sulfamides*
   - — Sulfanilamide (ou 1162 F Septoplix)
   - — N_2-acétyl-sulfanilamide
   - — Sulfacétamide (Albucid)
   - — Sulfaméthomypyridarine (Sultirène)
   - — Salicylaz sulfapyridine (Salaropyrine)
   - — Sulfisoxazole (Gantrisine)

3) *Sulfones*
   - — Diaminodiphényl sulfone (Disulone D.D.S.)
   - — Sulfoxone (Diasone)
   - — Thiazosulfone (Promizole)
   - — Probénécide (Bénémide)
   - — Vitamine K hydrosoluble
   - — Chloramphénicol
   - — Quinidine
   - — Tinitrotoluène

4) *Antipyrétiques et analgésiques*
   - — Aspirine
   - — Acétanilide
   - — Phénacétine
   - — Pyramidon
   - — Antipyrine
   - — Aryogérine

5) *Nitrofuranes*
   - — Nitrafurantoïne (Furodantine, Furanine, Furadoïne)
   - — Furazolidine
   - — Furaltadone
   - — Nitrofurazone

6) *Divers*
   - — B.A.L.
   - — Bleu de méthylène
   - — Naphatalène
   - — Acide para-amino-salicylique (P.A.S.)
   - — Phénylhydrazine
   - — Acétyl-phénylhydrazine

7) *Produits végétaux*
   - — Fèves, févettes et certains haricots
   - — Pois verts, pois chiches
   - — Artichauts
   - — Asperges
   - — Figues de Barbarie
   - — *Verbona hybrida* (verveine)
   - — Cyclamen, lupin, genêt
   - — *Anagyris fœtida* (bois puant)
   - — *Bogbilberry whortheberry* (?)
   - — *Morchella esculenta* (champinon)
   - — Fougère mâle

8) *Infections bactériennes et virales diverses*

b) *Que des tares globulaires autres que le déficit en G.6.P.D. peuvent se révéler par des accidents hémolytiques, après ingestion de médicaments.* Ce sont :

— *l'hémoglobine Zurich* après sulfamidothérapie;

— *le déficit en glutathion réductase* après antipaludéens.

La clé du diagnostic est évidemment apportée par le *dosage enzymatique.* Celui-ci ne pourra être fait qu'*à distance de l'accident aigu,* on en a vu les raisons. Cet impératif est peut-être moins fondé chez les sujets blancs méditerranéens et dans les formes chroniques car, dans ces cas, les réticulocytes sont dénués d'activité enzymatique.

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES DES NOURRISSONS APRES VITAMINOTHERAPIE K

La prescription de *vitamines K hydrosolubles* peut, chez certains nourrissons, déclencher un ictère hémolytique de mécanisme assez voisin de celui des enzymopéniques. Dans les deux cas, on retrouve une *insuffisance en glutathion réduit* et les accidents apparaissent favorisés par l'hypoglycémie physiologique de ces sujets après une agression oxydative (telle que la vitaminothérapie K).

Mais *l'instabilité du glutathion est ici transitoire et non permanente,* et est probablement en rapport avec une prématuration.

2) Formes chroniques :

Dans le cas des formes chroniques, se trouve posé le *problème plus particulier du diagnostic des anémies hémolytiques chroniques non sphérocytaires.*

Il s'agit d'un groupe que l'on ne peut classer dans aucun des grands types connus (maladie de Minkowski-Chauffard, thalassémie, drépanocytose, elliptocytose).

Sur les données de *l'autohémolyse in vitro à 37°*, Selwyn et Dacie, en 1954, ont opposé :

1) Le type 1 : avec autohémolyse très peu différente de la normale, et où l'adjonction de glucose protège de la lyse, mais moins que dans le cas des globules rouges normaux.

2) Le type II avec autohémolyse très augmentée et non corrigée par l'adjonction de glucose.

Les dosages enzymatiques ont permis récemment de démembrer ces groupes assez hétérogènes. C'est ainsi que :

a) *Dans le type I, se trouvent inclus :*
— le déficit en G.6.P.D.;
— le déficit en glutathion (Dart, 1961) ;
— celui en diphosphoglycéromutase (Prankerd, 1962).

b) *Quant au type II de Dacie,* il ne semble être représenté que par le déficit en pyruvate kinase (Takata et Valentine, 1962).

Mais avant de discuter une anémie enzymopénique, il faudra parfois éliminer :

a) *Une forme fruste de maladie de Minkowski-Chauffard* reconnue sur :
— l'hémolyse, 50 % toujours au-dessus de la normale;
— la séquestration splénique élective des globules rouges marqués au chrome 51.

b) *Certaines hémoglobinopathies* comme :
— *l'hémoglobine H,* où le glutathion réduit est très diminué;
— *l'hémoglobine Zurich* (*hémoglobine Z*) qui peut se révéler par l'ingestion de sulfamide.

c) *Les anémies hémolytiques avec urines noires* seront reconnues sur la mésobilifuschinurie et l'existence d'inclusions intra-érythrocytaires.

d) *L'anémie hémolytique de la porphyrie congénitale* (*maladie de Thompson*) reconnue sur :

— la photosensibilité avec érythème bulleux;
— l'érythrodontie;
— la coloration bourgogne des urines avec élimination urinaire d'uro et de coproporphyrine (type I) ;
— et surtout la fluorescence des globules rouges en lumière de Wood.

VI. — DETECTION DE L'ENZYMOPENIE

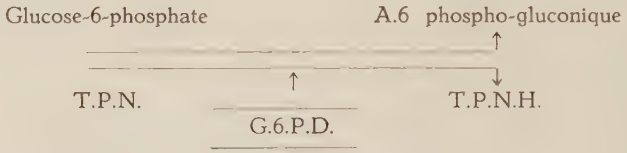
Les méthodes permettant de déterminer l'enzymopénie peuvent être rangées en *deux rubriques :*

— la détermination de l'activité de la G.6.P.D. d'une part, qui constitue la méthode spécifique et la plus précise;
— les autres méthodes qui sont moins spécifiques et, de ce fait, donnent des résultats moins précis.

1) Détermination de l'activité de la G.6.P.D. :

C'est certainement la méthode la plus précise.

Son principe est le suivant : un hémolysat dont l'activité en G.6.P.D. est inconnue est mis en présence de G.6.P.N., de T.P. N. et d'un tampon; on a alors les deux réactions couplées :



La quantité de T.P.N.H. formée est fonction de l'activité de la G.6.P.D. et peut être déterminée par spectrophotométrie. Les résultats normaux sont les suivants :

a) Chez l'adulte : *141 unités ± 28 pour 100 ml de globules rouges.*

b) Chez l'enfant de moins d'un an : *186 ± 42 unités.*

2) Autres méthodes :

Les autres méthodes sont moins spécifiques et moins précises; on citera :

a) *Le test de stabilité du glutathion :* la première méthode à avoir été utilisée par BEUTLER. C'est la détermination de la résistance du glutathion réduit après mise en contact avec un oxydant (acétyl-phényl-hydrazine). Ici, l'on observe *une chute du taux au-dessous de 25 mg pour 100 ml de globules rouges* après deux heures d'incubation.

b) *La recherche de corps de Heinz :* ce sont des corpuscules un peu irrégulier, de taille variable allant jusqu'à 3 μ, résultant après agression oxydative (acétyl-phényl-hydrazine) de la précipitation au sein de globule rouge d'hémoglobine dénaturée. Ils ne sont visibles qu'après coloration vitale : bleu de crésyl, violet de méthyl.

c) *Le test de décoloration au bleu de crésyl brillant :* c'est une méthode très imprécise mais très rapide, servant surtout aux enquêtes de population.

VII. — PHYSIO-PATHOLOGIE

Très schématiquement, la situation peut être ainsi résumée : la glucose-6-phosphate déshydrogénase *est indispensable au bon fonctionnement des mécanismes réducteurs de l'hématie.* En l'absence *de cet enzyme, l'hématie devient vulnérable à toute agression oxydative* telle que peut la réaliser l'ingestion d'un antipaludéen de synthèse, médicament agissant vraisemblablement comme oxydant.

1) L'hématie adulte peut être considérée comme une formule de cellule en survie :

Elle est en effet dépourvue de noyau, d'acide ribonucléique, de cycle de Krebs, etc. Le glucose y est métabolisé selon deux voies :

a) La plus importante (90 %) du glucose total suit la voie classique (Embden-Meyerhoff).

b) 10 % seulement suivent la voie accessoire des *pentoses phosphates,* voie branchée en dérivation de la précédente, dont le rôle est pourtant capital, car il est le seul à permettre la *réduction de triphospho-pyridine nucléotide (T.P.N.) en triphospho-pyridine nucléotide réduite (T.P.N.H.).*

La première étape de cette voie consiste en la transformation de la G.6.P.D. en 6-phospho-gluconate, réaction couplée avec celle conduisant à la réduction du T.P.N. Elle ne peut se faire qu'en présence de la G.6.P.D. *L'absence de cet enzyme conduit donc à un bloc métabolique avec insuffisance de production de T.P.N.H.*

2) Importance du T.P.N.H. :

a) Paradoxalement, et bien qu'ayant à charge le transport d'oxygène, l'hématie est *particulièrement vulnérable à l'oxydation.* Par exemple, une solution d'hémoglobine se dégrade en quelques jours lorsqu'elle est abandonnée à l'air et les séquences de cette dégradation sont identiques à celles observées lorsque les hématies sont mises en présence d'oxydants, tels que l'acétyl-phényl-hydrazine (A.P.H.).

b) Les drogues hémolytiques, ou plus exactement leurs composés de dégradation — car il existe un décalage entre le moment de l'ingestion de la primaquine et l'acmé de la crise hémolytique — peuvent être considérées comme des oxydants. Ils passent aisément de la forme réduite à la forme oxydée et, inversement, sont des transporteurs d'électrons.

« Il existe un hiatus métabolique entre l'oxygène moléculaire et les constituants cellulaires. Lorsque ce hiatus est comblé par l'entrée d'un intermédiaire oxydo-réducteur, lorsque le système destiné à réduire le T.P.N. est défaillant, ou plus exactement quand ces deux oxydants se superposent, alors commence la destruction oxydative. » (Jandl.)

Le T.P.N.H. apparaît donc comme le *pivot central des mécanismes de défense antioxydative.* Il agit soit directement, soit par *l'intermédiaire du glutathion* auquel il transfère son hydrogène. Ce couple oxydo-réducteur peut s'écrire :

On conçoit que la chute du glutathion réduit soit le reflet très exact de celle du T.P.N.H. (la chute du taux de glutathion réduit érythrocytaire a été la première lésion biochimique décrite par Beutlen, en 1955).

Les composés réducteurs que sont T.P.N.H. et G.H.S. interviendront :

1) Dans les réactions de détoxication de l'eau oxygénée selon :

$$H_2O_2 + 2\ G.S.H. \longrightarrow 2\ H_2O + G.S.S.G.$$

2) Dans la protection des composés et structures de l'hématie menacés par les oxydants :

a) *Enzymes sulfhydrilés :* hexokinase, phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase, pyrophosphatase A.T.P. ase.

b) *Membrane érythrocytaire,* laquelle est gravement altérée par les inhibiteurs des groupes throls (Jandl et Jacob). On connaît, par ailleurs, d'une part la richesse de la membrane en lipides, et d'autre part le rôle de T.P.N.H. dans la synthèse des acides gras.

c) *Hémoglobine enfin.* Jandl et Aller ont montré que l'hémoglobine, ou les solutions d'hémoglobine cristallisée mises en présence d'acétyl-phényl-hydrazine, étaient dégradées selon les séquences suivantes :

1) *Formation de méthémoglobine :* la réaction

est réversible en présence de méthémoglobine-réductase dont le coenzyme est le D.P.N.H. ou le T.P.N.H. Il est bon de remarquer qu'on s'attendrait à trouver une méthémoglobinémie nette lors des accidents à la primaquine. En réalité, celle-ci est toujours modérée et transitoire. D'ailleurs, un agent méthémoglobinisant, tel que le nitrite de soude, n'aggrave pas la lyse des hématies incubées avec un oxydant tel que l'acétyl-phénylhydrazine. L'explication de ces faits n'est pas claire. Pour certains (BEUTLER), la méthémoglobine ne serait qu'une étape accessoire de la dégradation de l'hémoglobine. Pour d'autres, au contraire (HARLEY, ERNSTER, JANDL), il existerait bien une méthémoglobinémie, mais celle-ci ne pourrait être mise en évidence car les hématies les plus sensibles à cette modification sont plus aussi plus fragiles et les premières à être détruites.

2) *Oxydation des deux premiers groupes SH* de la globine.

3) *Oxydation des quatre derniers groupes SH* de la globine entraînant la précipitation. Ce précipité a le même aspect, la même solubilité, les mêmes affinités tinctoriales que les corps de Heinz, corps qui sont observés dans les hématies chez des sujets enzymopéniques après l'accident, ou encore lorsqu'on les met en présence d'A.P.H.

Au total, si le rôle de l'oxydation comme facteur de l'altération de l'hémoglobine et des autres structures des globules rouges est bien démontré, il n'est pas certain qu'il suffise à expliquer entièrement l'hémolyse et d'autres études devront venir compléter ces données.

Quoi qu'il en soit, *il existe un lien entre l'expression clinique de la tare et l'importance du déficit en G.6.P.D. :*

— *un déficit modéré,* tel qu'il est observé chez les sujets de race noire, n'a comme conséquence qu'une discrète diminution de la durée de vie des hématies et ne s'extériorise que lors d'une agression toxique démontrant l'incapacité des globules rouges à se défendre contre une agression oxydative;

— *un déficit important* touchant les formes érythrocytaires les plus jeunes, comme dans les anémies hémolytiques

chroniques, entraîne une lyse globulaire permanente, lyse accrue par un médicament hémolytique.

Entre ces deux extrêmes, se situent des formes intermédiaires et l'on remarquera que les Méditerranéens dont le déficit est plus marqué que celui des noirs, effectuent des accidents hémolytiques plus graves et sont sensibles à un spectre d'agents agresseurs plus étendu.

VIII. — ETUDE GENETIQUE

Le déficit en G.6.P.D. est une tare biochimique héréditaire dont la transmission est liée au sexe.

Son expression chez les *mâles* homozygotes est toujours, hormis les observations rarissimes de MARKS et de TASLOU, *complète.* Chez les *femmes,* au contraire, il existe deux possibilités : la forme *hétérozygote* et la *forme homozygote* XX. Cette dernière éventualité est rare : elle serait la conséquence d'un mariage entre un sujet mâle taré et une femme hétérozygote. La démonstration de ce mode de transmission a pu être faite :

a) Par l'étude statistique des grandes populations qui démontrait *la plus grande fréquence de l'enzymopénie chez les femmes* avec une allure particulière de l'histogramme.

b) *Par l'étude de la répartition de la tare au sein d'une même famille, suivie sur plusieurs générations.*

c) Enfin, *par celle des familles où se manifestait une deuxième tare, le daltonisme par exemple, déjà connu pour être lié au sexe,* et servant en quelque sorte de marqueur au chromosome « X ». On constate alors qu'il existe un *linkage entre gènes de la G.6.P.D. et du daltonisme.*

D'après le pourcentage de recombinaison, on a essayé d'établir la *carte factorielle* du chromosome X. Le locus enzymatique serait très proche du locus daltonien (et pour KALMUS, se situerait entre les deux loci protan et deutan) et serait éloigné respectivement de 10 et 20 unités de celui de l'hémo-

philie et de la myopathie de Duchesne. Enfin, le locus du groupe Xg, seul groupe sanguin connu comme étant lié au sexe et probablement loin de celui de la G.6.P.D.

1) Le problème des femmes hétérozygotes conductrices :

On pourrait supposer, en admettant que le taux de la G.6.P.D. soit de 100 % chez les individus normaux et de 0 % chez les mâles enzymopéniques, que les femmes hétérozygotes auraient un taux situé autour de 50 % de la normale (un chromosome sur deux étant atteint) ; or ceci n'est pas toujours le cas, puisque certaines femmes hétérozygotes ont un taux normal et, chez d'autres, au contraire, il est proche de 0.

Par ailleurs, dans une population donnée, en supposant que les mariages se fassent au hasard, on peut, en connaissant la fréquence des mâles enzymopéniques, prévoir celle des femmes hétérozygotes. Si p = fréquence des mâles enzymopéniques, en sachant que $p + q = 1$, on a :

$$p^2 + 2\,pq = q^2 \text{ (loi de Hardy et Weinberg)}$$

avec $2\,pq$ = fréquence des femmes hétérozygotes.

Or une enquête pratiquée à Seattle a montré que 10 % environ des sujets mâles de race noire étaient porteurs de cette tare. D'après les données précédentes, la fréquence des femmes conductrices aurait dû être de 16,9 %. En réalité, le nombre des cas détectés reste assez loin en dessous de celui prévu.

Pour expliquer ces discordances, on admettait classiquement que les effets d'une mutation altérant un chromosome X était plus évident chez l'homme hémizygote que chez la femme. Dans ce dernier cas, en effet, les conséquences d'une telle mutation étaient atténuées par la présence du chromosome X normal (dosage-effect).

2) L'hypothèse de la mosaïque :

Ce sont les cytologistes (Ohno, Stewart) qui, les premiers, ont suggéré que tous les chromosomes X présents dans les cel-

lules somatiques des sujets féminins n'étaient pas fonctionnellement identiques. En effet, au cours des divisions cellulaires, un seul de ces deux chromosomes avait un aspect surcondensé : hétéropyonose positive. On a de sérieuses raisons de penser que cet X hétéropycrotique est à l'origine des corpuscules de Barr et qu'il n'est pas ou que peu fonctionnel. Par conséquent, les femmes, comme les sujets mâles, ont un seul chromosome X fonctionnel par cellule. Le nombre total des X actifs est le même dans les deux sexes. Ces faits expliqueraient que chez les individus normaux non enzymopéniques, le taux de la G.6.P.D. soit le même chez les mâles (1 X), chez les sujets féminins (2 X) et dans les polysomies (XXX, XXXX) (GRUMBACH).

L'inactivation de l'un de ces deux X se ferait au hasard durant l'embryogénèse, et ce probablement au stade de morula tardive, car c'est alors que le corpuscule de Barr est observé pour la première fois (AUSTIN-PARK). Cette inactivation porte au hasard sur l'X d'origine paternelle ou maternelle. On peut ainsi concevoir que les *sujets « féminins » sont une « mosaïque » de deux populations cellulaires, l'une dont l'X fonctionnel est d'origine paternelle, et l'autre dont l'X est d'origine maternelle.*

Dans le cas de femmes hétérozygotes enzymopéniques, le chromosome d'origine paternelle est porteur de la tare (X) et celui d'origine maternelle (x) est normal. Chacune de ces cellules érythrocytaires est du type Xx. Si l'un des deux X est inactivité alors que, par exemple, il n'y a que deux cellules souches érythrocytaires (Xx), trois éventualités seront possibles (l'inactivation étant figurée par un tiret) :

a) $(x\overline{X})$ $(x\overline{X})$: les deux chromosomes enzymopéniques ont été inactivés. La femme, bien que conductrice de la tare, aura un taux *normal de G.6.P.D.*

b) $(x\overline{X})$ $(\overline{x}X)$: cette femme possèdera deux populations identiques d'érythrocytes, l'une avec un X normal, l'autre avec l'X déficitaire. Son taux de G.6.P.D. sera de l'ordre de *50 % de la normale.*

c) $(\overline{x}X)$ $(\overline{x}X)$: les seuls X déficients seront actifs. La femme aura un taux *nul* de G.6.P.D.

Les probabilités pour que soient rencontrées les éventualités *a, b, c,* seront respectivement de 1/4, 1/2 et 1/4. Si, maintenant, cette différenciation se produit à un stade plus tardif, alors qu'il y a *n* cellules souches érythrocytaires et puisque dans tous les cas $x = X = 1/2$, le nombre et la probabilité de survenue de chacune de ces éventualités seront donnés par le développement de :

$$(1/2 + 1/2)^n$$

Ainsi pourra-t-on expliquer que le taux de la G.6.P.D. puisse s'éloigner du chiffre de 50 %, initialement prévu.

Ces données théoriques ont récemment reçu un début de confirmation par Beutler et collaborateurs.

Pour séduisante que soit cette hypothèse de la mosaïque, elle nécessite sa confirmation par d'autres études. Il n'est d'ailleurs pas certain que le chromosome non fonctionnel soit dépourvu de toute activité si l'on veut bien se rappeler les anomalies rencontrées dans les syndromes de Turner (Xo) ou de Klinefelter (XXY).

IX. — VARIETES GENETIQUES

On pense que les trois formes (cf. *Tableau III*) précédemment décrites sont l'expression de trois mutations différentes. Mais le mécanisme exact reste hypothétique. La mise en évidence d'une anomalie moléculaire comme dans les hémoglobinoses se heurte aux difficultés inhérentes à la purification de l'enzyme, et à la nécessité de travailler sur des hématies... enzymopéniques par définition.

Le terme de « déficit » est d'ailleurs incorrect, car la chute de l'activité de l'enzyme peut être la conséquence de mécanismes divers :

— trouble quantitatif : synthèse diminuée ou catabolisme accru;
— trouble qualitatif : anomalies moléculaires;
— présence d'un inhibiteur;
— déficit d'un activateur.

Boyer et Porter, en 1962, ont pu démontrer, par électrophorèse sur gel d'amidon, que la G.6.P.D. était, comme bien d'autres enzymes, un composé hétérogène formé de *différentes fractions : les isozymes.* Les images électrophorétiques obtenues à partir d'extraits leucocytaires sont identiques à celles provenant des érythrocytes et permettent de meilleures analyses. Les leucocytes des noirs ne sont cependant pas touchés par l'enzymopénie.

Chacun des deux types d'anémie aiguë précédemment étudiée se caractériserait par *l'absence de l'une de ces fractions électrophorétiques.*

L'interprétation de ces faits est assez complexe. On peut, en effet, les envisager dans la perspective de mutations altérant *non pas le gène structural, mais les gènes de contrôle* (gènes opérateurs et répresseurs) (Jacob et Monod).

X. — EQUILIBRE GENETIQUE

La léthalité due à l'enzymopénie n'est pas négligeable, puisqu'elle atteint jusqu'à 17 % des jeunes faviques, avec 8 % de morti-natalité chez les sujets mâles. Dans celle-ci interviennent *des ictères précoces,* des *infections bactériennes ou virales* et *peut-être des facteurs alimentaires,* encore qu'on ne sache pas très bien si d'autres végétaux que la fève sont ou non en cause chez les populations noires africaines.

Pour expliquer le maintien de cette tare qui incontestablement désavantage les sujets qui en sont porteurs, deux mécanismes peuvent être invoqués :

— équilibre entre mutation et élimination;
— équilibre entre hétérozygote avantagé et homozygote.

1) Equilibre entre mutation et élimination :

La fréquence des allèles défavorables est trop grande pour être expliquée par des mutations répétées. On doit donc invoquer certains facteurs qui contribuent à protéger les sujets enzymopéniques et donc au maintien de la tare.

L'aire d'expansion du paludisme est grossièrement superposable à celle de la primaquine-sensibilité (bassin méditerranéen, Afrique orientale et centrale, Moyen et Extrême-Orient). Or, il semble que les individus enzymopéniques se défendent mieux contre l'infection paludéenne, car le développement du plasmodium dans les érythrocytes requiert un taux de glutathion et un cycle de pentoses très actif, activité dont précisément ces individus sont dépourvus.

Les mêmes remarques sont valables pour *les thalassémies et les drépanocytoses* (même aire géographique, association fréquente, même protection contre le paludisme). On sait, par exemple, que les hémolyses aiguës par ingestion de fèves sont rares chez les thalassémiques mineurs.

2) Equilibre entre hétérozygote avantagé et homozygote :

L'expression de la tare était, on l'a vu, incomplète chez ces femmes. Celles-ci seront *moins exposées* que les sujets mâles aux agressions toxiques ou infectieuses. De plus, elles bénéficieront des mêmes avantages vis-à-vis de l'infection paludéenne.

XI. — INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Les seules mesures que l'on puisse actuellement envisager sont d'ordre *préventif*. Elles sont destinées à *sélectionner les agents thérapeutiques* lorsque leur prescription ne peut être évitée *et à écarter les plus dangereux*. Toutefois, il est probable que la longue liste déjà citée est loin d'être close.

TABLEAU III

REPARTITION GEOGRAPHIQUE et ETHNIQUE		NOIRS - U.S.A. - Afrique - Océanie	MEDITERRANEENS (Caucasiens) 1) Italiens, Grecs Israël, Iran ... 2) Mongols	A.H.C.N.S. Europe (Israëlite sépharde)
Hémolyse	Causes	Drogues	1) drogues mais plus nombreux que chez les caucasiens 2) infections 3) cas particulier : favisme	1) spontanée (?) 2) provoquée par drogues infections
Caractères hématolog. autres que G6PD Déficit	Réticulocytose	Lors des accidents	Lors des accidents	Permanente
	Durée de vie des GR	modérément diminuée	?	Très diminuée
Léthalité		0	+ ou - favisme	+ ou - (?)
G.6.P.D. (en dehors d'une Hémolyse)	GR Pep.totale	abaissé	très abaissé	Nul ou très abaissé
	jeunes	subnormal	très abaissé	Nul ou très abaissé
	Leucocytes	normal	diminué	?
	Plaquettes	diminuées	diminuées	?
	Cristallin	diminué	diminué	?
	Peau	normale	diminuée	?
	Salive	normale	diminuée	?
	Foie	normal	diminué	?
	Anomalies qualitatives	0 mais absence d'un isozyme (BOYER)	0 mais absence d'un isozyme (BOYER)	anomalies qualitatives
Autres anomalies biochimiques	Phosphomono Estérase		diminution de la phosphomono estérase érythrocytaire	
	Activateur		déficit activateur	
	Inactivateur	présence d'un inhibiteur		

Les sujets noirs *peuvent bénéficier d'une cure discontinue de primaquine* (*45 mg une fois par semaine*). Avec une telle dose de charge, l'action antimalarique reste efficace et aucune hémolyse cliniquement patente n'est constatée.

Lorsqu'une hémolyse est déclenchée, les thérapeutiques restent les mêmes que celles requises par les accidents du même genre relevant d'une autre étiologie (transfusion, exsanguino-transfusion, etc.).

Enfin, signalons que la *splénectomie* aurait un effet parfois favorable dans les exceptionnelles formes chroniques de la maladie (NEWTON).

Le *Tableau III* résume de façon synoptique *les principales caractéristiques des trois grandes variétés d'anémies hémolytiques* par déficit en G.6.P.D. (d'après PETROVER).

CONCLUSION

A l'occasion d'une observation d'anémie hémolytique aiguë survenant chez un enfant de trois ans, d'origine calabraise, consécutive à l'ingestion de fèves et ayant évolué favorablement, la description clinique et biologique du *favisme, affection familiale héréditaire* (la tare étant transmise par la mère dans le cas particulier), est envisagée dans un premier chapitre.

• Le favisme est une maladie du *bassin méditerranéen* (Sud de l'Italie en particulier) qui survient surtout chez le *garçon.* Elle se manifeste par une *poussée hémolytique aiguë* avec hémoglobinurie, urobilinurie et stigmates de régénération globulaire, survenant brutalement quelques heures après l'ingestion de fèves crues ou peu cuites, ou de farine de fèves. *L'évolution est habituellement favorable* quelle que soit la gravité apparente. L'anurie par hémolyse massive est exceptionnelle. La guérison, aidée par des transfusions sanguines, intervient habituellement dans un délai de quelques jours.

Biologiquement, il n'existe aucune anomalie de la résistance globulaire, aucune altération morphologique des érythrocytes, aucune anomalie de l'hémoglobine, l'absence d'auto-anticorps antihématies. Par contre, les études enzymatiques montrent un *taux abaissé de glucose-6-phosphate déshydrogénase* (*G.6.P.D.*) chez les sujets atteints et dans leur famille. Il semble, génétiquement, que le *déficit en G.6.P.D. se transmet comme une hérédité dominante liée au sexe, la pénétrance et l'expressivité du gène étant diminuées dans le sexe féminin.*

• Le favisme s'intègre dans le cadre *des anémies hémolytiques héréditaires enzymoprives,* que les études récentes ont permis de démembrer. Trois grands tableaux cliniques peuvent être décrits schématiquement :

1) Les anémies hémolytiques aigues des sujets de race noire par ingestion de *primaquine,* où le déficit en G.6.P.D. est modéré.

2) Les hémolyses aigues des sujets non noirs, volontiers plus graves, car liées à l'effondrement du taux de l'enzymopénie. Le favisme entre dans cette rubrique.

3) Quelques rares anémies hémolytiques chroniques par déficit en G.6.P.D.

• *La répartition géographique de ces anémies est très étendue* et il semble que 100 millions d'individus puissent en être atteints.

• Parmi les *causes déclenchantes,* il faut citer, outre les *anti-paludéens* de synthèse, divers sulfamides, sulfones, nitrofuranes, le bénémide, le chloramphénicol, la vitamine K hydrosoluble et d'autres produits dont la liste n'est pas close. Il faut citer, en outre, certaines *infections* bactériennes et virales et divers végétaux.

• *Le diagnostic* de ces anémies repose sur :

a) *Un examen biochimique spécifique :* la détermination de l'activité en G.6.P.D., par spectrophotométrie, qui est en règle *nettement diminuée.*

b) *D'autres méthodes non spécifiques et moins précises :*
— le test de stabilité au glutathion;
— la recherche de corps de Heinz;
— le test de décoloration du bleu de crésyl brillant, surtout réservé aux enquêtes de populations.

• Le déficit en G.6.P.D. conduit à un *bloc métabolique avec insuffisance de production de T.P.N.H.* Ce corps étant *le pivot*

des réactions de défense anti-oxydatives de l'hématie, la diminution de *son taux entraîne l'augmentation de la sensibilité de l'hématie aux agressions oxydatives,* telles que certains médicaments peuvent en produire (antipaludéens de synthèse). L'importance plus ou moins grande du déficit en G.6.P.D. explique *la plus ou moins grande fragilité des hématies vis-à-vis des agressions oxydatives* et, par conséquent, conditionne l'expression clinique de la maladie.

• Le déficit en G.6.P.D. est une *tare biochimique héréditaire dont la transmission est liée au sexe.* Son expression est *complète chez les mâles* qui sont toujours hétérozygotes. Chez la femme, il existe une *forme hétérozygote,* la plus fréquente, et une *forme homozygote,* plus complète, plus rare.

Il semble que, sur la carte factorielle du chromosome, le locus enzymatique en question soit proche du locus daltonien et éloigné du groupe sanguin Xg, le seul connu comme étant lié au sexe. En outre, on a récemment montré que l'enzyme G.6.P.D. est un composé hétérogène formé de différentes fractions, *les isozymes* électrophorétiquement distinctes, dont l'absence conditionnerait pour certains auteurs l'aspect clinique particulier de certaines anémies par déficit en G.6.P.D.

Il semble, enfin, que les sujets porteurs de cette tare enzymatique présentent une moindre sensibilité au paludisme et sont moins souvent affectés par les hémoglobinoses, sans que l'on puisse trouver une explication à cette constatation.

• *Les seules mesures thérapeutiques sont d'ordre préventif* et consistent en *l'éviction de l'agent nocif,* qu'il soit alimentaire (fèves) ou thérapeutique (primaquine).

• Les hémolyses aiguës relèvent *des transfusion* ou de *l'exsanguino-transfusion.*

Telles sont les diverses variétés de ces anémies hémolytiques en rapport avec un déficit enzymatique érythrocytaire bien toléré et totalement méconnu, jusqu'à ce qu'intervienne la substance révélatrice qui déclenche le processus hémolytique.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
BOUSSER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN (D.W.) and JANDL (J.H.). — Oxydative hemolysis and precipitation of hemoglobin. Role of thiols in oxydant drug action. (*J. Clin. Invest.*, 1961, *40*, 454.)

ALLISON (A.C.) and BURN (G.P.). — Enzyme activity as a function of age in the human erythrocyte. (*Brit. J. Haemat.*, 1955, *1*, 291.)

ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.), BILSKI-PASQUIER (G.), DEBRAY (J.), ALBAHARY (C.), MALASSENET (R.) et LE BOLLOC'H-COMBRISSON (A.). — Anésie hémolytique congénitale non sphérocytaire. Etude de 11 cas. (*Nouv. Rev. Franç. d'Hémat.*, 1962, *2*, 517.)

BERNARD (J.), TANZER (J.), NAJEAN (Y.), MOULINIER (J.), SCIALOM (C.), LÉVY (J.P.) et PÉTROVER (M.). — Forme chronique d'anémie hémolytique héréditaire par insuffisance en G.6.P.D. (*Nouv. Rev. Franç. d'Hémat.*, 1963, *3*, 565-575.)

BEUTLER (E.). — The hemolytic effect of primaquine and related compounds. A review. (*Blood*, 1959, *14*, 103.)

BEUTLER (E.), YEH (M.) and FAIRBANKS (V.F.). — The normal human female as a mosaïc of X chromosome activity studies using the genere of G.6.P.D. deficiency as a marker. (*Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1962, *48*, 9.)

BEUTLER (E.), DERN (R.J.), GLANAGAN (C.L.) and ALVING (A.J.). — The hemolytic effect of primaquine. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1955, *45*, 255.)

BREWER (G.J.), TARLOV (A.B.) and KELLER-MEYER (R.W.). — The hemolytic effect of primaquine XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive mal negroes in the absence of drug administration. (*J. Lab. and Clin. Med.*, 1961, *385*, 217.)

Boyer (S.H.), Porter (I.H.) and Weilbacher (R.G.). — Electrophoretic heterogeneity o fG.6.P.D. and its relations to enzyme deficiency in man. (*Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1962, *49*, 1868.)

Carson (P.E.), Flanagan (C.L.), Ickes (C.E.) and Alving (A.J.). — Enzymatic deficiency in primaquine sensitives erythrocytes. (*Science*, 1956, *484*, 124.)

Crosby (W.H.). — Hereditary non spherocytic hemolytic anemia. (*Blood*, 1950, *5*, 233.)

Dacie (J.V.). — The haemolytic anaemias I congenital anaemias. (Londres, Churchill edit., 1960.)

Dern (R.J.), Beutler (E.) and Alving (A.J.). — The hemolytic effect of primaquine : the natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self limited character. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1954, *44*, 171.)

Dreyfus (B.). — Anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires. (*Presse Méd.*, 27 avril 1963, *71*, n° 21, 1067-1070.)

Ducas (J.). — *Thèse*, Nancy, 1961.

Gruchy (C.G. de), Santamaria (J.N.), Parson (I.C.) et Crawford (R.). — Non spherocytic congenital hemolytic anemia. (*Blood*, 1960, *16*, 1371.)

Kirkman (H.N.) and Gardner (L.). — Molecular genetics and human disease. (Springfield, C.C. Thomas Publ., 1960, IX.)

Jacob (F.) and Monod (J.). — Genetic regulatory mechanismes in the synthesis of proteins. (*J. Mol. Biol.*, 1961, *3*, 318.)

Jandl (J.H.), Greenberg (H.S.), Yonemoto (R.M.) et Castle (W.B.). — Clinical determination of the sites of the red cells sequestration in hemolytic anemias. (*J. Clin. Investig.*, 1956, *8*, 842.)

Lamy (M.), Frézal (J.), Polonovski (J.) et Rey (J.). — L'absence congénitale de B lipoprotéines. (*Presse Méd.*, 1961, *69*, 1511.)

Lewis (S.M.), Szur (L.) and Dacie (J.V.). — The pattern of erythrocyte destruction in haemolytic anaemia as studied with radioactive chromium. (*Brit. J. Haemat.*, 1960, *6*, 122.)

MARKS (P.A.). — Aspects biochimiques du vieillissement du globule rouge et de l'anémie hémolytique médicamenteuse. (*Nouv. Rev. Franç. d'Hématol.*, 1961, *1*, 980.)

NEWTON (W.A.). — Yearbooks of pediatrics (1960-1961, p. 304).

NETONW (W.A.) and BASS (J.). — Glutathione sensitive chronic non spherocyta hemolytic anemia. (*A.M.A.J. Dis. Child.*, 1958, *96*, 501.)

OHNO (S.), MARKINO (S.). — The single X nature of sex chromatin in man. (*Lancet*, 1961, *1*, 78.)

OORT (M.), LOOS (J.A.) and SPRINS (H.K.). — Hereditary absence of reduced glutathione in their erythrocytes. A new clinical and biochemical entity. (*Vox Sanguinis*, 1961, *6*, 370.)

PANKERD (T.A.J.). — Metabolic aberration of erythrocyte clinical and physio-pathological considerations. (*Progress in Haematology*, Tocantins, Grune and Stratten edit., N.Y., 1962.)

PARKER (W.C.) and BEARN (A.C.). — Applications of genetic regulatory mechanism to human genetics. (*Am. J. Med.*, 1963, *34*, 650.)

PÉTROVER (M.). — *Thèse*, Paris, 1963, bibliogr.

— Les anémies hémolytiques par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G.6.P.D.). (*La France Médicale*, décembre 1963, *10*, 603-613.)

SCHAPIRA (G.) et ROSA (J.). — Problèmes biochimiques posés par le vieillissement et la mort du globule rouge. (*Ann. Biol. Clin.*, 1962, *20*, 307.)

SELWYN (J.G.) and DACIE (J.V.). — Auto-hemolysis and other changes resulting from the incubation *in vitro* of red cells from patients with congenital hemolytic anemia. (*Blood*, 1954, *9*, 419.)

SHAHIDS (N.T.) and DIAMOND (L.K.). — Enzyme deficiency of erythrocytes in congenital non spherocytic hemolytic anemia. (*Pediatrics*, 1959, *24*, 245.)

STEWART (J.) and ANDERSON (A.B.). — Sex chromatin body in human testis. (*Lancet*, 1961, *1*, 79.)

Tanaka (K.R.), Valentine (W.N.) and Miwa (S.). — Pyruvate kinase deficiency hereditary in non spherocytic hemolytic anemia. (*Blood*, 1962, *19*, 267.)

Zinkham (W.H.) and Lenhard (R.E.). — Metabolic abnormalities of erythrocytes from patients with congenital non spherocytic hemolytic anemia. (*J. of Ped.*, 1959, *55*, 319.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris xiv^e^